平成21年度経済産業省委託事業

平成２１年度戦略的技術開発委託費
医療機器開発ガイドライン策定事業
（医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業）

医療機器評価指標ガイドライン
バイオニック医療機器分野（神経刺激装置）
開発WG報告書

平成22年3月

独立行政法人　産業技術総合研究所

神経刺激装置開発WG委員名簿

（敬称略50音順、※座長）

WG委員

太田　淳	奈良先端科学技術大学院大学　物質創成科学研究科　教授
小澤　素生	株式会社ニデック　代表取締役社長
鎌田　恭輔	旭川医科大学医学部　脳神経外科　教授
櫻井　芳雄	京都大学大学院　文学研究科　心理学研究室　教授
佐藤　宏道	大阪大学大学院　医学系研究科　認知行動科学　教授
泰羅　雅登※	日本大学大学院総合科学研究科　教授
満渕　邦彦	東京大学大学院　情報理工学系研究科　システム情報学専攻　教授
丸岡　英二	日本光電工業株式会社　品質管理統括部　薬事管理部　部長
三澤　裕	テルモ株式会社　研究開発本部　開発戦略部　上席主任研究員

ＴＦ委員

水野　米治	株式会社ニデック　研究開発本部　薬事部部長

開発WG事務局

竹村　文　　㈱産業技術総合研究所　脳神経情報研究部門　主任研究員

神経刺激装置開発WG会議等開催日程

- 第１回ＴＦ委員会
  開催日　2009年10月19日
- 第２回ＴＦ委員会
  開催日　2009年10月27日
- 第１回開発WG会議
  開催日　2009年11月4日
- 第２回開発WG会議
  開催日　2009年12月16日
- 第３回開発WG会議
  開催日　2010年1月20日
- 第３回ＴＦ委員会
  開催日　2010年1月25日
- 第４回開発WG会議
  開催日　2010年2月3日
- 第４回ＴＦ委員会
  開催日　2010年2月15日
- 第５回開発WG会議
  開催日　2010年2月24日
- 第５回ＴＦ委員会
  開催日　2010年3月9日

目 次

まえがき

今日、社会生活を行うためには、脳・脊髄を中枢として構成されている神経系の働きなくしては実現が不可能であることは周知の事実である。しかし、神経系は他の臓器とは異なり、一旦、疾病や事故等による損傷が生じると、損傷以前の状態への機能の回復が非常に困難、或は、その回復までに非常に長い時間を要するという特殊性を持っている。そのため、先天的な脳神経系の機能不全、欠落、或いは、疾病、加齢等による後天的な脳神経系の機能低下により、日常生活に大きな支障が生じる。したがって、これらの欠落した脳神経系の機能の迅速な回復は、本人の生活の質（Quality of Life：QOL）の維持という点できわめて重要であるばかりでなく、機能回復をはかることで就労をうながし、今後迎える少子高齢化社会の中で、貴重な人的資源を確保するという、社会的使命も持つ。

一方、近年、これまで積み上げられてきた脳科学の知見の蓄積と、最近の電子・材料科学技術の著しい発展から、人工的な装置（神経刺激装置）を使って神経活動に代わる電気信号を与えることで、機能の回復の促進、或は、代償しようとする研究が数多くなされるようになってきた。そして、その結果、人間の脳神経系への代償的感覚入力や、脳神経系を電気刺激することによる病気の治療や予防的な措置の臨床応用が現実味をおび、そのための装置の開発・研究が進められている。

しかしながら、神経刺激装置に関して、臨床に適用する際の安全性の確保、技術的な安全性の評価等については、これまで議論がなされていない。したがって、貴重な研究成果を迅速に臨床に応用し、人間の健康と福祉に役立てるためにはこの点についての議論、検証が急務である。

本WGは、神経刺激装置による脳神経機能補綴や疾患治療・予防が、近い将来、人間に適用されるにあたり、神経刺激装置の、安全を確保しながら開発を加速させるため、ガイドラインの作成を科学的立場から行うために設置された。

１．当該技術分野の概要

神経への刺激は、即効的で、直接的な効果を及ぼすもので、電気の発見と共に研究が行われて来た。16 世紀後半に、電気刺激により動物の筋収縮等が起こることが報告された。19 世紀後半にフリッチとヒッチッヒにより、哺乳類の脳を電気刺激することで、様々な体部位での運動が生じることが報告された。1950 年にペンフィールドによって、人間の脳の局所電気刺激によって、感覚や運動が生じることが報告され、脳の機能地図が作成された。一方で、脳の神経細胞活動の記録方法が開発され、機能の基盤となる神経回路網が明らかになるとともに、覚醒サルからの神経細胞活動の記録によって、複雑な認知にかかわる神経メカニズムが明らかにされてきた。

上述の様に、神経生理学の知識の蓄積に加えて、近年の電子技術の発達により、神経科学に工学が融合した BMI （Brain Machine Interface）、あるいは BCI (Brain Computer Interface) と呼ばれるあらたな研究分野が発展してきた。BMI とは 機械と私たちの脳を直接つなぎ相互に作用させるシステム（櫻井芳雄「ブレインマシンインターフェース最前線」・工業調査会出版）と定義される。

米国における当該分野の発展には米国国立衛生研究所（National Institutes of Health, NIH）の中の米国国立神経疾患・脳卒中研究所（National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS）が大きな役割を果たしている。同機関は、神経再生、脳深部刺激（Deep Brain Stimulation, DBS）、神経インターフェースや脳／コンピュータ－インタフェースについて研究開発から臨床まで展開することをサポートしてきた。そして現在 NIH は、Neuromodulation 分野を重要領域の一つとして、脳深部刺激（DBS）、神経再生、痛み、脊髄電気刺激（Spinal Cord Stimulation, SCS）、機能的電気刺激（Functional Electrical Stimulation, FES）、神経インターフェース、Neuro コンピューターそして徐放性薬剤（Controlled Drug Delivery, CDD）といったテーマに研究助成を行っている。

我が国においても、脳科学研究を戦略的に推進し成果を社会に還元することを目指して、文部科学省が平成２０年度より開始した「脳科学研究戦略推進プログラム」のなかで、脳内情報を解読・制御することにより、脳機能を理解するとともに脳機能や身体機能の回復・補完を可能とする「ブレイン・マシン・インターフェース（ＢＭＩ）の開発」がテーマとして取り上げられた（http://brainprogram.mext.go.jp/）。

一部の技術は、既に産業化し、臨床に応用され始めている。また、臨床に使われていなくても、その前段階までの開発が行われている多くの技術が、学会等で発表されており、今後、益々、これらの技術が世の中に広がっていくものと期待できる。

2．ガイドライン作成の意義

脳科学の進歩により脳機能の解明が進み、神経疾患の治療として薬剤だけでなく、パーキンソン病に対する脳深部刺激療法（DBS）、難治性疼痛に対する大脳皮質電気刺激療法、難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法などの神経刺激療法が臨床応用されている。また、最近ではブレイン・マシン・インターフェイス（BMI）の研究も進み、脳神経信号を解読して思い通りに外部機器を制御する、あるいは脳に信号をおくり様々な感覚を生起することが可能になりつつある。

脳神経機能に対する医療機器の開発は新たな時代に入り、実際に、我が国でもオンデマンド型DBS、在宅療法用の経頭蓋磁気刺激療法（TMS）、頭蓋内植込み電極を用いたBMI装置、完全植込み型人工網膜、神経刺激による循環器調節装置等の研究開発が行われている。

このような状況を踏まえ、神経系（中枢神経および末梢神経）を刺激するために使用される植込み型神経刺激装置の開発を適正かつ迅速に進める手助けとなるようなガイドラインを作成することには、我が国における斬新な科学技術の振興、新規産業発展の観点から大きな意義がある。

３．ガイドラインの検討過程

５回の開発ワーキンググループ委員会および５回のタスクフォースを開催した。

３－１　第１回神経刺激装置開発WG　ＴＦ委員会議事概要

開催日時　平成２１年１０月１９日（月）　９：００～１５：００

開催場所　品川イーストワンタワー　ミーティングルームII

（東京都港区港南２丁目１６番1号 ２1F）

出席者（50 音順、敬称略）

丸岡 英二（日本光電工業株式会社）、三澤 裕（テルモ株式会社）

水野 米治（株式会社ニデック）

事務局；竹村文（産業技術総合研究所）

議事

○ ペースメーカー承認基準および ISO14708-3 の規格から、既存規格に沿ってガイドラインに定めるべき項目を精査し、リストアップした。

○ ２００９年４月に出されたFDA の人工網膜 IDE ガイダンスを参考にしながら、必要のある記述や、記述方法を考察し、適切な部分は、本開発ガイドラインにも反映する方針で作業を行うこととした。

３－２　第２回神経刺激装置開発WG　ＴＦ委員会議事概要

開催日時　平成２１年１０月２７日（火）　９：００～１６：００

開催場所　品川インターシティ　会議室６

（東京都港区港南２丁目１５番４号　品川インターシティホール棟 地下１階）

出席者（50 音順、敬称略）

泰羅雅登（日本大学）、丸岡 英二（日本光電工業株式会社）

三澤 裕（テルモ株式会社）、水野 米治（株式会社ニデック）

事務局；竹村文（産業技術総合研究所）

議事

○ 第１回ＴＦ委員会の検討結果から、開発ガイドライン（案）のための項目（目次）を考え、精査した。

○ 今後は、開発ガイドライン項目案を仕上げ、次回WGで議論することとした。

３－３　第１回神経刺激装置開発WG委員会議事概要

開催日時　　平成２１年１１月４日（水）　１３：００～１５：００

開催場所　　オフィス東京　５階　C会議室

（東京都中央区京橋１丁目６番８号）

出席者（50 音順、敬称略）

太田淳（奈良先端科学技術大学院大学）、小澤素生（株式会社ニデック）、

鎌田恭輔（東京大学）、櫻井芳雄（京都大学）、泰羅雅登（日本大学）、

丸岡英二（日本光電工業株式会社）、三澤裕（テルモ株式会社）

廣瀬大也、、加藤弘、加藤二子（経済産業省）

末岡明伯（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）、

中岡竜介（国立医薬品食品衛生研究所）（敬称略）

事務局；竹村文（独立行政法人産業技術総合研究所）

議事

○ WG委員の紹介と座長の選出を行った。

○ 第１回 TF 及び第２回ＴＦ委員会の報告を行った。「神経刺激装置開発ガイドライン項目（案）」について説明、議論を行った。ISO14708（アクティブインプラントに関する規格）をベースとして作成、参考資料は下記の２件とした。

・高機能人工心臓システム開発ガイドライン、・植込み型心臓ペースメーカー等承認基準

○ ガイドラインの項目および議論内容は以下の通り（「　」は、本委員会で提案したガイドライン（案）中の項目を指す）

Ａ．「１．意図する使用目的」と「３．適用範囲」の文章を検討した。

１.概要（ＳＣＯＰＥ）

２.適用範囲：本ガイドラインの対象となる機器を定義する。

Ｂ．「２．想定する使用環境および人的要因」では、設計者が最低限押さえておかなければならない特に重要な規格について記述する。

Ｃ．「５．定義」：埋め込み、植え込み、どちらも埋植という記述で統一する。

Ｄ．「７．植込み型装置に関する要求事項」

感度（生体信号を受けて、それを基にして電気刺激を出す場合に必要。

Ｅ．「８．植込み型装置に関する一般的注意事項」： 8.4 の「医薬品を含む能動埋込医療機器に関する事項」は電極の先にステロイドなどを塗る場合に必要な事項なので残す。

Ｆ．「１２．デバイス寿命に関する患者保護」：製品の寿命について考慮している、ISO14708-3 の第 19 項「能動埋込医療機器による意図しない作用に対する保護」について、端的に表現する記述を考える。

Ｇ．「１４．体外式除細動に対する保護」「１５．電磁環境両立性（EMC）」「１６．機械的安全性」「１７．その他の耐久性」

電磁環境性と機械安全性は重要なので、残す。体外除細動器に関しては、１７．その他の耐久性に入れる。

Ｈ．「１８．ハザードアナリシス」：ソフトウェアに関する記述だけにする。

Ｉ．「１９．動物実験」：安全性試験と有効性試験を区別する。有効性試験については、装置別に動物において客観的にその有効性を判断できるかどうか検討する。

３－４　第２回神経刺激装置開発WG委員会議事概要

開催日時　平成２１年１２月１６日（水）　１３：００～１５：００

開催場所　オフィス東京　５階　C会議室

（東京都中央区京橋１丁目６番８号）

出席者（50音順、敬称略）

太田淳（奈良先端科学技術大学院大学）、

小澤素生（株式会社ニデック）、鎌田恭輔（東京大学）、櫻井芳雄（京都大学）、

佐藤宏道（大阪大学）、泰羅雅登（日本大学）、満渕　邦彦（東京大学）、

丸岡英二（日本光電工業株式会社）、三澤裕（テルモ株式会社）

末岡明伯（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）、

中岡竜介（国立医薬品食品衛生研究所）（敬称略）

事務局；竹村文、本間一弘（産業技術総合研究所）

議事

○ 神経刺激装置開発ガイドラインの状況を説明した。泰羅座長が１１月５日にニューロモジュレーション審査WGに参加した。

・審査WGの動向：ISO等の既存の規格においては、「～を参照」とし、安全性とか有効性をどう判断するかに関して、一般的な共通項の総論＆各委員専門の各論を作成。　数値設定は難しいので、評価指標としては、科学的根拠の示し方を具体的に明記したいと考える。

・ＴＭＳ等の埋植部分のない装置やＢＭＩ等の埋植部分の「刺激」ではない「記録」については、開発WGでは対象にしないが、すべての装置に共通する事項を網羅できるように作成を目指す。

○ 神経刺激装置開発ガイドライン（案）の内容について議論された。

・【装置の構成ならびに形態】で述べている、埋植部分と非埋植部分の区別をする。埋植部分に当たる部品について議論された。

・【埋植部分に関する一般的注意事項】では、感覚系の刺激においてダイナミックレンジの調節が非常に大切であることを議論。人工網膜では、明るさのキャリブレーション、ホワイトバランスについては、カメラの感度調整機能に負うところが大きい。

３－５　第３回神経刺激装置開発WG委員会議事概要

開催日時　　平成２２年1月２０日（水）　１３：００～１５：００
開催場所　　オフィス東京　５階　C会議室（東京都中央区京橋）
出席者（50 音順、敬称略）
小澤素生（株式会社ニデック）、鎌田恭輔（旭川医科大学）、佐藤宏道（大阪大学）、
泰羅雅登（日本大学）、満渕　邦彦（東京大学）、丸岡英二（日本光電工業株式会社）、
三澤裕（テルモ株式会社）、
吉野正人（経済産業省）
中岡竜介（国立医薬品食品衛生研究所）
事務局；竹村文、本間一弘（産業技術総合研究所）

議事

○ １月８日（金）に開催された次世代医療機器ニューロモジュレーション審査WG第４回委員会の報告があった。また、開発ガイドライン（案）について説明を行った。

○ 神経刺激装置開発ガイドライン（案）の主たる内容は以下の通り：

・【6.特定の埋植部に関する要求事項の 6.1.2.感度設定】の項目を削除する。「環境に応じて必要な場合には感度設定可能な設計とする（のが望ましい）」程度の記述が必要と考えられる。数値設定は個別に設定する必要はないが、開発ガイドラインで推薦する試験法があれば明記することとする。

・【アラーム】動作状態のモニターについて言及する項目の必要性を議論したところ、リスクアナリシスで当然やるべきことで、そのとき必要であると判断すればモニター機能は付けるべきである、との考えに至った。

・【電流値や電流密度】について、ガイドラインの中で記述すべき内容を議論したところ、動物実験で障害がでない程度のパラメータを「安全性」として試験しておく必要がある、との考えに至った。

・【成長に起因する問題点への対応】として、「子供の成長を考慮して、リードの長さ調整が可能である設計が望ましい」という記述が必要ではないか、との意見があった。

・上記４点【感度設定】【アラーム】【電流値や電流密度】【成長に起因する問題点への対応】などの、既存規格外の項目について、具体的に検討する。

・埋植部分と非埋植部分に関する事項について、埋植部、非埋植部という側面から、整理しなおした方が良いかどうか検討する。

３－６　第３回神経刺激装置開発WG　ＴＦ委員会議事概要

開催日時　　平成２２年1月２５日（月）　９：３０～１２：００
開催場所　　品川イーストワンタワー　ミーティングルームII
（東京都港区港南２丁目１６番1号 ２1F）

出席者（50 音順、敬称略）

丸岡 英二（日本光電工業株式会社）、三澤 裕（テルモ株式会社）

藪崎 晃（株式会社ニデック）

事務局；竹村文（産業技術総合研究所）

議事

○ 埋植部分と非埋植部分に関する事項が混在しているため、整理することとなった。

○ 試験法などについて検討した。

○ 既存の規格が対応していない神経刺激装置特有の項目として、【感度設定】【アラーム】【電流値や電流密度】【成長に起因する問題点への対応】などが考えられる。これらの項目について、具体的に検討した。

３－７　第４回神経刺激装置開発WG委員会議事概要

開催日時　　平成２２年2月3日（水）　１３：００～１５：００

開催場所　　オフィス東京　地下１階　S会議室

（東京都中央区京橋１丁目６番８号）

出席者（50 音順、敬称略）

太田淳（奈良先端科学技術大学院大学）、

小澤素生（株式会社ニデック）、鎌田恭輔（旭川医科大学）、櫻井芳雄（京都大学）、

泰羅雅登（日本大学）、満渕邦彦（東京大学）、丸岡英二（日本光電工業株式会社）

廣瀬大也、吉野正人（経済産業省）

末岡明伯（医薬品医療機器総合機構）（敬称略）

事務局；竹村文、本間一弘（産業技術総合研究所）

議事

○ １月２５日（月）開催のＴＦ委員会から報告があった。

○ 埋植型神経刺激装置開発ガイドライン（案）の各項目について、用語の定義、装置に対する一般的要件、埋植部に関する要求事項、埋植部分に関する注意事項、熱的安全性に関する事項等について議論があった。また、動物実験および臨床評価について、両方の内容のバランスを合わせて記述する。審査WGと対応させる方針である。さらに規格を表記する場合、使用語句を統一させる。規格がない部分については、議論を進めることとなった。

３－８　第４回神経刺激装置開発WG　ＴＦ委員会議事概要

開催日時　　平成２２年2月１５日（月）　１３：３０～１８：００

開催場所　　臨海副都心センター　本館　４１４　第２会議室

出席者（50 音順、敬称略）

丸岡 英二（日本光電工業株式会社）、三澤 裕（テルモ株式会社）

藪崎 晃（株式会社ニデック）

事務局；竹村文（産業技術総合研究所）

議事

○　第４回開発WG委員会において議論した結果について、質疑応答を行った。

○　用語について、解説文を作成し追加した。

○　既存の規格が対応していない神経刺激装置特有の項目における内容について精査を行った。

３－９　第５回神経刺激装置開発WG委員会議事概要

開催日時　　平成２２年2月２４日（水）　１３：００～１５：００

開催場所　　オフィス東京　２階　Ｌ会議室

（東京都中央区京橋1丁目6番8号）

出席者　（50 音順、敬称略）

太田淳（奈良先端科学技術大学院大学）、泰羅雅登（日本大学）、

丸岡英二（日本光電工業株式会社）、三澤裕（テルモ株式会社）

水野米治ＴＦ委員（株式会社ニデック）

吉野正人、加藤二子（経済産業省）

中岡竜介（国立医薬品食品衛生研究所）

事務局；竹村文（産業技術総合研究所）

議事

○　２月１５日開催のＴＦ委員会の討議内容を報告した。

Ａ）「埋植部に関する要求事項」を「装置の構成要素に関する要求事項」に変更した。それに伴い関連項目を変更した。

Ｂ）「装置に関する一般的要件」、「大気圧変化の影響の試験」、「刺激パルスの試験方法」、「電極インピーダンス」等について詳細に検討した。

○　「植え込み型神経刺激装置」の4.1.定義、4.2.装置の構成について議論し精査した。

○　非臨床試験、In vivo 評価について精査した。

３－１０　第５回神経刺激装置開発WG　ＴＦ委員会議事概要

開催日時　　平成２２年3月9日（火）　１０：００～１５：００

開催場所　　日本大学　大学院総合科学研究科　６階　面談室

（東京都千代田区九段北4丁目2番16号）

出席者（50 音順、敬称略）

泰羅雅登（日本大学）、丸岡 英二（日本光電工業株式会社）

三澤 裕（テルモ株式会社）、水野 米治（株式会社ニデック）

竹事務局；村文（産業技術総合研究所）

議事

○　試験方法やその内容について精査するとともに、開発ガイドライン（案）全体を精査した。

4．ガイドラインの検討結果

ガイドラインとして、以下に示す「植込み型神経刺激装置開発ガイドライン（案）」を策定した。

植込み型神経刺激装置開発ガイドライン（案）

目　次

1.　はじめに

脳科学の進歩により脳機能の解明が進み、神経疾患の治療として薬剤だけでなく、パーキンソン病に対する脳深部刺激療法（ＤＢＳ、Deep Brain Stimulation）、難治性疼痛に対する大脳皮質電気刺激療法、難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法などの神経刺激療法が臨床応用されている。また、最近ではブレイン・マシン・インターフェイス（ＢＭＩ、Brain Machine Interface）の研究もすすみ、脳神経信号を解読して思い通りに外部機器を制御する、あるいは脳に信号をおくり様々な感覚を生起することが可能になりつつある。

脳神経機能に対する医療機器の開発は新たな時代に入り、実際に、我が国でもオンデマンド型ＤＢＳ、在宅療法用の経頭蓋磁気刺激療法（ＴＭＳ、Transcranial Magnetic Stimulation）、頭蓋内植込み電極を用いたＢＭＩ装置、完全植込み型人工網膜、神経刺激による循環器調節装置等の研究開発が行われている。

このような状況を踏まえ、4.1.項で定義する神経系（中枢神経および末梢神経）を刺激するために使用される植込み型神経刺激装置の開発を適正かつ迅速に進める手助けとなるよう、本ガイドラインを作成した。

2. 用語の定義

・外部情報収集ユニット

神経刺激装置への入力情報を収集するためのユニット。一般にカメラやマイク等のセンシングデバイスで構成される。

・外部情報処理ユニット

外部情報収集ユニットで、収集した信号を処理して、ジェネレータへ信号を送るもの。一般に電子回路とＣＰＵで構成される。

・ジェネレータ

神経刺激パルスを発生させる装置。一般に電子回路、電源そしてアンテナなどで構成される。刺激ユニット、通信ユニット、電源ユニットなどの組み合わせから構成される。

・刺激ユニット

神経を刺激するための電圧または電流パルスを発生させるユニット。

・通信ユニット

外部情報処理ユニットからの信号を受信するユニット。ジェネレータの動作や電源の状況を送信する機能を保有することもある。さらに、電力を受信する機能を保有することもある。

・電源ユニット

電池から構成される。電池には、一次電池と充電可能な二次電池がある。

・電極リード

刺激ユニットで発生された刺激パルスを神経刺激部位に伝達させるリード線。一般に神経刺激電極とリード線で構成され、体内に植込まれる。

・延長リード（植込みリード、非植込みリード）

刺激ユニットで発生された刺激パルスを神経刺激部位に伝達させるリード線において、刺激ユニットと電極リードとを延長して接続するために用いられるリード線。全てまたは一部が植込まれる場合や全てが植込まれない場合がある。

・基本性能

医療機器としての安全性を確保するために必要とされる性能。基本性能の概念については、IEC60601-1を参照のこと。

・一般性能

医療機器を温度、気圧、電磁場といった外部環境下で動作させたときに得られる性能。一般性能基準は、リスクをもたらさない範囲で設定される。

・ＭＥ機器

電気電子、機械、ソフトウェア要素から構成される医用電気(Medical Electronics)機器 。

3．ガイドラインの適用範囲

このガイドラインは、4.1.項で定義する神経系（中枢神経および末梢神経）を刺激するために使用される植込み型神経刺激装置に適用する。

4．植込み型神経刺激装置

4.1．定義

植込み型神経刺激装置（以下、装置）とは、生体内に植込みされた人工的補助装置から神経活動に代わる電気信号を神経系に与えることで、疾患の治療、予防的な措置、機能回復の促進、機能代償を図ることを目的とする装置であり、例えば、脳刺激装置、脊髄刺激装置、人工網膜、人工内耳、迷走神経刺激装置、神経筋接合部や筋肉を直接刺激する装置等を指す。

4.2．装置の構成

装置は、外部情報収集ユニット、外部情報処理ユニット、ジェネレータ、電極リード、電源ユニット等から構成される。

4.3．装置装着の形態

全て体内に植込みされる場合と、一部が体内に植込みされる（非植込み部と植込み部に分けられる）

場合を想定する。また、非植込み部と植込み部との結合連絡形態は、有線と無線を想定する。

5．装置に対する一般的要件

(1) 日常生活において予測される範囲内での自発的および受動的な生体の動きにより、装置に不具合が生じないこと。

(2) 日常生活ならびに社会生活で遭遇する予測される範囲内での温度・湿度・気圧等の環境変化によって装置に不具合を生じないこと。

(3) 装置が患者の体型に適合していて、組織、臓器、器官に植込みによる障害を与えないこと。

(4) 生体に加えられる医学的処置による装置への影響について考慮すること。

(5) 幼少期より装着におよぶ場合を考え、成長にともなう身体のサイズの変化に対応できるように考慮するのが望ましい。

(6) 装置が正常に作動しない、あるいは、正常に作動しなくなる可能性がある場合に備え、作動状態をモニター、あるいは警告する機能を備えることが望ましい。

6．非植込み部に関する要求事項

ISO14708-1　第5項　「非埋込部品の一般要求事項」を参照すること。

装置の非植込み部であって、電源に接続されるかまたは電源を有するものは、医療電気機器の基本安全と基本性能を備えること。具体的には IEC60601-1、および、IEC60601-1-2 の要求事項に従うものとする。但し、これらの規格中の要求事項が、ISO14708-3 の中の要求事項によって、取って代わられる場合を除く。

7．植込み部に関する注意事項

ISO14708-1　第14項　「能動埋込医療機器によって引き起こされる故意でない生物学的結果からの保護」を参照すること。

7.1．滅菌に関する事項

装置本体および電極リードなどの植込み部、または他の部品であっても体液に接触する可能性があるものについては、再使用不可能な包装に納めた上で、ISO11134 または ISO11135 または同等以上の規格・基準に従って滅菌すること。

7.2．付着微粒子に関する事項

装置本体および電極リードを、製造販売業者の意図したように使用した場合に、体液との接触を意図された部品は、許容できないほどの微粒子状物体（製造に起因するゴミや製造環境に浮遊している微粒子等）を放出してはいけない。

注）試験方法については、ISO14708-1 14.2 および本ガイドライン付録を参照すること。

7.3. 生体適合性に関する事項

植込み部の血液・体液・組織・粘膜に接触する部材は、生体適合性を持つものとする。

使用される材料の生体適合性は、ISO14708-1 14.3 に挙げられた項目によって実証されること。生体適合性は、ISO10993 に従って評価する。

7.4. 医薬品を含む装置に関する事項

装置または電極リードに医薬品が組み込まれており、その物質またはその物質の誘導体のいずれかが、患者に投与されるように意図される場合、その物質は、安全であり、装置または電極リードが保有しなければならない機能にとって有益であること。

8. 装置の構成要素に関する要求事項

ISO14708-3　第 6 項　「特殊な能動埋込み医療機器の要求事項」を参照すること。

8.1. 刺激ユニット

8.1.1. 刺激パルス特性の測定

刺激パルスの特性（振幅、パルス幅、パルス繰返周波数およびパルス波形）を測定すること。
取扱説明書等に製造販売業者が明示する関連仕様および特性は、これらの結果に一致すること。

装置に複数のチャネルまたは出力モード（二極または単極など）がある場合は、各チャネルまたは各出力モードの特性を確認する。その際は、個別にまたは同時に動作するチャネルまたは出力モード等、すべての動作状態を考慮すること。

注）刺激パルスの測定方法については　ISO14708-3 6.101 および本ガイドライン付録を参照すること。

8.1.2. 刺激パルスの特性および出力の設定

刺激パルスの特性、および、刺激に用いる出力（電圧、電流、電流密度等）については、装置の性能にかかわる部分であり、装置の用途等にもより、一概に定めることはできない。動物による安全性試験、有効性試験等の結果、あるいは、過去の同様な研究の文献資料等を利用し、さらに臨床研究結果を勘案し、効力と安全性の観点から慎重に決定すること。

8.1.3. 感度設定

神経系の刺激によって生じる知覚の閾値、ならびにその強さは個人によって大きく異なるので、装置の知覚に対する感度調節には十分配慮すること。

また、神経電位等のセンシングによりフィードバックを行う機能を有する装置では、適切な感度設定が行われるように設計すること。

補足：装置にあっては、心電や神経電位といった生体信号を検出し、それを信号処理するか、トリガー信号として、神経刺激パルスを発生させせる場合がある。適切な刺激パスル発生のためには、生体信号の適切な検出感度設定が必要になる。

8.2. 電極リード

8.2.1. 電極リードまたは延長リードの直流抵抗の測定

電極リードまたは延長リードの直流抵抗を測定すること。電極リードまたは延長リードに複数の導体がある場合は、各導体の直流抵抗を確認すること。

取扱説明書等に製造販売業者が明示している関連仕様および特性は、これら結果に一致すること。

注）試験方法は、ISO14708-3 6.102 および本ガイドライン付録を参照すること。

9. 患者保護にかかわる要項

9.1. 形状、外装、ケーシングに関する事項

ISO14708-3 第 15 項 「能動埋込み医療機器の外部の物理的特徴を原因とする患者又は使用者への危害からの保護」を参照すること。

9.1.1. 非植込み部の外部表面

受容できないリスクを生じるおそれのある粗い表面、鋭い角または縁は、除去するかまたは覆う。特にフランジまたはフレームの縁およびバリの除去に注意する。

9.1.2. 植込み部の外部表面

ISO14708-1 15.2 に従うものとする。

9.2. 電気的安全性に関する事項

ISO14708-3 第 16 項 「電気を原因とする患者への危害からの保護」を参照すること。

9.2.1. 漏れ電流

ISO14708-3 16.2 に従うものとする。

9.2.2. 電極リードの絶縁耐久性

製品の計画寿命の間、電極リード線または電気導体を組み込んだ延長部品については、通常使用状態のときに負荷される電気的応力に対して、その絶縁部が耐えるように設計されなければならない。

9.2.3. 誤動作刺激防止

装置の設計には、意図的でない変化からの電気的出力パルス特性の保護を含まなければならない。

補足：意図的でない変化の例には、刺激パルスの特性、および電圧、電流、電流密度等の突然の変化がある。

9.3. 熱的安全性に関する事項

IS014708-3　第17項　「熱を原因とする患者への危害からの保護」に従うものとする。

9.4. 装置の意図しない動作からの保護

IS014708-3　第19項　「機器によって引き起こされる意図しない結果からの保護」を参照すること。

9.4.1. 植込み部の長期安定性

IS014708-1 19.1に従うものとする。

9.4.2. 電池寿命

IS014708-3 19.2 を参照すること。装置の寿命が、電池などの植込み電気的エネルギー源に依存する場合、エネルギーの低下を患者および／または医療従事者に通知しなければならない。製造販売業者は、この通知後の残りの寿命の予想期間を知らせる手段を設けなければならない。

補足：この項はまた、充電式エネルギー源にも適用される。

9.4.3. リスクアナリシス

IS014708-3 19.3を参照すること。装置は、単一構成部品、部品または(装置がプログラマブル電子システムを内蔵している場合)ソフトウェアプログラムの不備によって、許容できないハザードが引き起こされることのない設計でなければならない。

－ アセスメント：IS014708-3 19.3に示されているアセスメントに従う。

9.5. アラーム

リスクアナリシスの結果に応じて、装置の異常動作、あるいはその可能性に備え、作動状態や電極インピーダンス等をモニター、あるいは警告する機能について考慮すること。

9.6. 非臨床試験　In vivo評価

本内容に関しては、平成２１年度ニューロモジュレーション分野審査WGで検討がなされている。当該報告書において該当する「神経機能修飾装置に関する共通評価指標」および「神経機能修飾装置に関する各装置評価指標」に規定する内容に準じる。注)

注）http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/neuro/index.html

In vivo評価（動物試験）においては安全性試験と有効性試験があり、装置によってその必要性を判断すること。また、動物を用いない実験系での試験、あるいは過去に行われた研究結果、論文等の文献資料の活用が望ましい。

注）我が国の動物試験は、実験動物の福祉向上については『動物の愛護および管理に関する法律』『実験動物の飼養および保管並びに苦痛の軽減に関する基準』によって、動物試験の適正化については『研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針』(文部科学省)、『厚生労働省における動物実験等の実施に関する基本指針』(厚生労働省)、『農林水産省の所管する研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針』（農林水産省）によって定められており、個々の実験計画は、これらの指針に基づいて定められた機関内規程に従い、各機関の動物試験委員会等によって審査され承認を受けなければならない。

また、実験実施にあたっては動物試験の国際規範である Replacement（代替）、Reduction（削減）、Refinement（洗練）の「３Ｒの原則」に基づき実施すること。試験に際して動物に障害が生じると予測される場合には、科学的根拠にもとづき、実験のエンドポイントを明確にすること。

9.7. 臨床試験

本内容に関しては、平成２１年度ニューロモジュレーション分野審査WGで検討がなされている。当該報告書において該当する「神経機能修飾装置に関する共通評価指標」および「神経機能修飾装置に関する各装置評価指標」に規定する内容に準じる。注)

注）http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/neuro/index.html を参照すること。

10. 装置保護に関わる要項

10.1. 電磁環境両立性

ISO14708-3　第 27 項　「電磁非電離放射線からの能動埋込み医療機器の保護」を参照すること。

ISO14708-3 27.101 に従うものとする。

注）一般試験条件および試験方法は、ISO14708-3 27.102～27.106 を参照すること。

10.2. 機械的安全性

ISO14708-3　第 23 項　「機械的力からの能動埋込み医療機器の保護」を参照すること。

10.2.1. 携帯形機器の落下に対する強度

装置の非植込み部は、以下の各項に適合しなければならない。

手持形の患者保持部品の落下数は、通常使用中に見られる異なる３つの始動姿勢のそれぞれから試験を行い、適合しなければならない。(IEC60601-1:2005 の 15.3.4.1 を参照すること。)

10.2.1.1. 一般要求事項

ＭＥ機器またはその部分は、十分な機械的強度をもち、かつ、落下、および手荒な取扱いに起因する機械的ストレスを受けても、受容できないリスクを生じない。

注）試験方法は、ISO14708-3 23.1 および本ガイドライン付録を参照すること。

10.2.1.2. 落下に対する強度

1) 手持形ＭＥ機器

手持形ＭＥ機器およびＭＥ機器の手で持つ部分は、落下によって、受容できないリスクを生じない。

2) 携帯形ＭＥ機器

携帯形ＭＥ機器およびＭＥ機器の携帯できる部分は、付録に示した高さから硬い表面上へ自由落下させることによって生じたストレスに耐えるものとする。

注）本ガイドライン付録を参照すること。

10.2.2. 通常使用における機械的な力に対する耐性

装置の植込み部は、通常使用状態の間に発生することのある機械的力に耐える構造でなければならない。

注）ISO14708-3 23.2 に示されている条件にて振動試験を行って確認する。

試験の後、リスクマネジメントファイルの調査およびＭＥ機器またはＭＥ機器の携帯できる部分に対する調査で定義した受容できないリスクを生じるような損傷があれば不適合とする。

10.2.3. 植込みリードの引っ張り強度

ISO14708-1 23.3 に従う。

10.2.4. 植込みリードの導線接続部

ISO14708-1 23.4 に従う。

10.2.5. 植込みリードの繰り返し曲げ強度

ISO14708-1 23.5 に従う。

10.2.6. 植込みコネクタ接続

植込みコネクタは、植込み機器またはそれらの附属品と連結するものを特定し、誤って使用されないようにしなければならない。製造販売業者は、植込み後の性能が維持されることを保証するために試験を行って評価する。

注）試験方法は ISO14708-1 23.6 を参照すること。

10.3. その他

下記に掲げる事項について検討すること。

10.3.1.静電放電の影響

装置の非植込み部は、IEC60601-1-2 の静電気放電の項に適合しなければならない。

適合性は、IEC60601-1-2 に規定に基づいて確認しなければならない。

10.3.2. 大気圧変化の影響

ISO14708-1　第 25 項　「大気圧変化によって引き起こされる損傷からの能動埋込み医療機器の保護」に従う。

適合性は、次のいずれかによって実証されること。

a) 公表されたデータを使用して類推する。

b) 既に市販されている類似機器で経験がある。それと共にそれらの機器で使用される装置のトレーサビリティーの証拠がある。

c) 下記の評価手順に適合している。

適合性は、設計分析を検査することによって、またISO14708-1 第25項で定義される試験の製造販売業者データを査定することによって確認されるものとする。

10.3.3. 温度変化の影響

ISO14708-3　第 26 項　「温度変化によって引き起こされる損傷からの能動埋込み医療機器の保護」に従う。

装置の植込み部の設計および構造の試験方法は ISO14708-1 26.2 に従う。

10.3.4. 医療機器（体外式除細動器、電気メス、超音波メス等）の影響

ISO14708-3　第 20 項　「外部除細動器を原因とする損傷からの機器の保護」に従う。

10.3.4.1. 体外除細動器を原因とする損傷からの機器の保護

a) 装置の非植込み部であって、心電計の電極に接続される部品の電気的な機能の設計は、ISO14708-1 20.1 に従う。

b) 装置の部品であって、胴体への植込みを意図される部品の設計は、ISO14708-1 20.2 に従う。

10.3.4.2. 患者に直接適用された高電力電界によって引き起こされる変化からの機器の保護

ISO14708-1 第 21 項を参照すること。植込まれて人体に接触している装置の導電部品は、植込まれた部品が印加電流の経路に直接位置しておらず、治療部位に存在しない場合、患者に直接印加された高電力処置（例えば、ジアルテルミーの使用）によって生じる影響が装置を損傷させないように構成すること。

その評価は、製造販売業者により提供される設計分析の検査により、また必要に応じて製造販売業者の算出結果および試験データを参照し確認する。

10.3.4.3. 様々の治療を原因とする変化からの装置の保護

IS014708-3　第22項　「種々の治療を原因とする変化からの能動埋込み医療機器の保護」に従う。

ー試験方法はIS014708-1 22に従う。

Appendix

次に示す引用規格は、本文書の適用に不可欠のものである。発行年度のある引用規格は、引用の版だけを適用する。発行年度のない引用規格はその最新版を（すべての修正表を含めて）適用する。

IEC60601-1：　医用電気機器ー第１部：基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項

IEC60601-1-2：医用電気機器ー第1-2部：安全に関する一般要求事項ー副通則：電磁両立性ー要求事項及び試験

IEC60601-1-8：医用電気機器、及び医用電気システムにおける警報システムに対する一般的要求事項、試験及びガイダンス

IEC62304：　医療機器ソフトウェア　ソフトウェアライフサイクルプロセス

IS014708：　外科用インプラント植込み型神経刺激装置

- Part 1：2000　安全性、表示及び製造販売業者によって提供されるべき情報に関する一般要求事項
- Part 3：2008　埋め込み型神経刺激装置

IS010993:　医療機器の生物学的評価

- Part 1：2009　評価及び試験
- Part 3：2003　遺伝毒性、癌原性及び生殖毒性に関する試験
- Part 4：2002　血液との相互作用の試験の選択
- Part 5：1999　インビトロ細胞毒性試験
- Part 6：2007　植込みによる局所的影響の試験
- Part10：2006　医療用具の生物学的評価ー第10部：炎症及び遅効性過敏症のための試験
- Part11：2006　組織毒性試験
- Part12：2008　医療用具の生物学的評価ー第12部：試料調製及び標準物質

IS014971:　医療機器ーリスクマネジメントの医療機器への適用

付　録

（項目の番号は、本ガイドラインの目次に相当する）

7．植込み部に関する注意事項

7.2．付着微粒子に関する事項

－ 試験：再使用不可能な包装から装置および電極リードを滅菌状態で取り出す。植込み部を中性のガラス容器内で、注射に適する約9g/lの食塩水、もしくはろ過した塩水または超純水の水槽に浸す。水槽に満たす液体（食塩水等）の体積は、cm^2で表した植込み部の表面積の値の（5±0.5）倍でなければならない。ガラスの蓋で水槽を覆い、37°C±2°Cで8～18時間維持する。その間、水槽内を撹拌し続ける。試料と同容量の基準サンプルを同じ食塩水から調整し、試料と類似した方法で維持し撹拌する。試料水槽からの液体のサンプルを、基準水槽からの液体と比較する。これには、遮光原理などで作動する自動式の粒径測定機器を使用する。

試料からの粒子を基準標本と比較した試料の過剰平均粒子数は、製造販売業者が有害であると定めた数を超過してはならない。製造販売業者がこの決定をしていない場合、過剰平均数は、5.0µm超の粒子は1ml当たり100を超えず、 25µm超の粒子は1ml当たり5を超えてはならない。

8．装置の構成要素に関する要求事項

8.1．刺激ユニット

8.1.1.刺激パルス特性の測定

刺激パルス特性を測定するための試験方法：

●パルス発生器を、ISO14708-3 6.101 の図 101 に示すように、負荷抵抗器 R_L および試験装置に接続する。

●R_L の抵抗値は、製品に使用するための適切な組織インピーダンスに基づいて製造販売業者が確認する。

●測定は、最低、標準的、および最大負荷インピーダンスでの動作の特性を求めるまで繰り返す。実際の使用をより正確に表すのであれば、より複雑なインピーダンスを用いてもよい。

●さらに、測定は、公称インピーダンス R_L が 499Ω±1%を用いて実施すること。

●公称インピーダンス、刺激パルスの特性を得るための負荷インピーダンス、および適用した試験条件、機器設定等を記録すること。

備考：試験条件とは、周囲温度および測定中の存在した特殊状況を指す。
機器設定とは、例えば、振幅測定中に設定された繰返し周波数およびパルス幅値を指す。

●刺激パルス特性に適用できる構成、すなわち、測定点およびパルス発生器相当品、並びに（該当する場合）電極リード線および延長部品等は明確にすること。

●これらの測定を実施する間、各チャネルに関連するパルス波形の特性を、取扱説明書等に記述すること。パルス波形、チャネル間、出力モード、動作状態または負荷状態における、あらゆる変動も記

述すること。

●試験の測定精度は、±5%以内でなければならない。

備考：刺激ユニットの構成が体外と体内で分離されていて、刺激パルスの発生に体外の構成ユニットが必要な場合、これら非植込み部と植込み部を組み合わせて、実際と同様の刺激ユニットを構成し試験を行うこと。

刺激パルス特性：パルス振幅：

パルス振幅の試験方法は、ISO14708-3 6.101 および同項の図 102 を参照すること。

刺激パルス特性：パルス幅：

パルス幅の試験方法は、ISO14708-3 6.101 および同項の図 103 を参照すること。

刺激パルス特性：パルス繰返し周波数：

パルス繰返し周波数の試験方法は、ISO14708-3 6.101 および同項の図 103 を参照すること。

8.2. 電極リード

8.2.1. 電極リードまたは延長リードの直流抵抗の測定

刺激パルス特性電極リードまたは延長リードの直流抵抗測定方法：

●電極リードまたは延長リード導体の直流抵抗は、各導電性要素の両端の間を 4 端子抵抗計（オフセット補償付）を用いて測定する。結果は、オームで表す。さらに、裁量で他の単位を使用してもよい。

●試験の測定精度は、±5%以内であること。

●周囲温度等の試験条件も明示すること。

10.2. 機械的安全性

10.2.1. 携帯形機器の落下に対する強度

10.2.1.1. 一般要求事項

適合性は、落下試験によって確認する。試験は、ハンドル、レバー、ノブまたは表示器若しくは測定器の透明若しくは透過性カバーには適用しない。ただし、ハンドル、レバー、ノブまたはカバーを取り除いたときに受容できない感電のリスクがある場合は試験する。

注）受容できないリスクが生じる損傷の例には、IEC60601-1 に規定した値を下回るような沿面距離および空間距離の減少、限度値を超えての部品への接近、または危害を発生させるおそれのある動く部分への接近が含まれる。

10.2.1.2. 落下に対する強度

1) 手持形ＭＥ機器

適合性は、次の試験によって確認する。

供与品に安全動作荷重を加え、正常な使用時にとることができる三つの異なる姿勢で、（取扱説明書等で規定した）ＭＥ機器を使用する高さか、または 1m のどちらか高い方から、コンクリートまたは同様な基礎の上に平らに設置した厚さ 50mm±5mm の硬い板（密度>600kg/m³）の上に、それぞれ一度自由落下させる。

試験の後、手持形ＭＥ機器およびＭＥ機器の手でもつ部分は、受容できないリスクを生じない。

2) 携帯形ＭＥ機器

適合性は、次の試験によって確認する。

供試品に安全動作荷重を加え、コンクリートまたは同様な基礎の上に平らに設置した厚さ 50mm ±5mm の硬い板（例えば、密度>600kg/m³）の上で、表１に示す高さまで持ち上げて落下させる。板の寸法は、試験するサンプルの寸法以上とする。供試品は、正常な使用時に置く姿勢で３回落下させる。

試験の後、リスクマネジメントファイルの調査およびＭＥ機器またはＭＥ機器の携帯できる部分に対する調査で定義した受容できないリスクを生じるような損傷があれば不適合とする。

表１　落下高さ

携帯形ＭＥ機器またはその部分の質量(m) kg	落下高さ cm
m ≦ 10	5
10 < m ≦ 50	3
m > 50	2

５．今後の展望

われわれが日常生活を、不自由なく送るためには、我々を取り巻く環境情報を適切に取得し、情報処理の中枢である脳に入力する必要がある。脳はその情報を処理し、その結果、判断や意図が生じ、遠心性神経系や効果器を通じて、適切に外界に働きかけることになる。

疾病や物理的外力等の為に、これらの経路のうち何処かでも、情報の流れが滞ってしまうと、たちまち生活に不自由が生じてしまう。神経系は、他の臓器と違い、再生が非常に難しく、また、時間もかかる場合が多い。そのため、治療に時間がかかってしまい、社会への復帰の機会を失ってしまうことさえある。BMI 技術は、脳への情報の伝達や、脳からの情報の取り出しを行う技術であり、それを使うことで、部分的に欠落した外界との関わりを補綴する事が可能となる。

「感覚補綴型神経刺激装置」が実現した場合にはその社会的意義はきわめて大きく、ガイドラインはその開発、実用化の迅速化に活用して頂くことを願う。

本WGでは「植込み型神経刺激装置」に関する開発ガイドラインを提案したが、植込み型でない装置や、刺激しない記録装置については、対象外とした。今後は、対象外としたこれらの装置に関する開発ガイドラインの策定も必要と考える。

この報告書は、平成２１年度に独立行政法人　産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

平成２１年度　戦略的技術開発委託費
医療機器開発ガイドライン策定事業
（医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業）
バイオニック医療機器分野（神経刺激装置）
開発 WG 報告書

連絡先

〒100-8901
東京都千代田区霞が関１－３－１
経済産業省商務情報政策局サービス産業課医療・福祉機器産業室
TEL：03-3501-1562
FAX：03-3501-6613
URL：http://www.meti.go.jp/

発行

〒305-8564
茨城県つくば市東１－１－１
独立行政法人　産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL：029-861-7014
FAX：029-861-7014
E-Mail：human-ws@aist.go.jp